Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. K.-A. Bushe

WIRKUNG DES BIPERIDEN BEI DER POSTTRAUMATISCHEN ENZEPHALOPATHIE

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Werner Vogt

aus Wesel

Würzburg, den 2. Mai 1980

1981

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. K.-A. Bushe

WIRKUNG DES BIPERIDEN BEI DER POSTTRAUMATISCHEN ENZEPHALOPATHIE

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Werner Vogt

aus Wesel

Würzburg, den 2. Mai 1980

Referent:	Prof. Dr. K.-A. Bushe
Korreferent:	PD Dr. F. Glötzner
Dekan:	Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 26.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0093

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Zusammenfassung	1
2.	Einleitung	2
3.	Patienten und Methodik	4
4.	Statistische Auswertung	9
	Allgemeines	9
	Ergebnisse	10
5.	Diskussion	26
	Allgemeines	26
	Vasomotorische Regulationsstörungen	27
	Beeinträchtigungen intellektueller Leistungsfähigkeiten	27
Anhang		31
Literaturverzeichnis		41

1. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wird auf die Bedeutung des Schädelhirntraumas und die Schwierigkeiten seiner Behandlung hingewiesen. Einen Ansatz zur kausalen Therapie bot die Entdeckung der Beziehung zwischen Hirnschädigungen und dem Auftreten von Acetylcholin im Liquor. Die darauf folgende Behandlung des Schädelhirntraumas mit Anticholinergika ist seit langem propagiert.

Grundlage der Arbeit stellt eine Doppelblindstudie an 58 Patienten dar, die nach einem Schädelhirntrauma 1. Grades an enzephalopathischen Beschwerden litten und 4 Wochen lang entweder mit Biperiden oder mit einem nicht vom Verum unterscheidbaren Placebo behandelt wurden. Die Patienten wurden insgesamt dreimal untersucht, und zwar nach Abklingen der akuten Symptome, dann jeweils nach 14 Tagen und 4 Wochen. Gegenstand der Untersuchungen waren Konzentrationsfähigkeit, vegetative Beschwerden, Kreislauflabilität, Hirnstrombild und bestimmte Aspekte intellektueller Funktionen.

Faßt man die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammen, so läßt sich folgendes aussagen: Es besteht bei keinem untersuchten Parameter zu irgendeinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lassen sich lediglich Tendenzen aufzeigen, daß es unter Biperiden-Medikation im Vergleich zur Placebobehandlung zu einer leichten Kreislaufstabilisierung, einer rascheren Beschwerdenabnahme und einer größeren Stabilität im EEG-Grundrhythmus kommt. Auch läßt sich im Gesamturteil über den klinischen Eindruck des Behandlungserfolges eine Tendenz zur Häufung guter Beurteilungen in der Verumgruppe erkennen.

2. EINLEITUNG

Die Behandlung von Patienten mit leichten Schädelhirntraumen (SHT I, Einteilung nach TÖNNIS (53)) wird von zahlreichen Autoren in zum Teil erheblich unterschiedlicher Weise propagiert und stellt seit langem ein schwieriges Problem in der Traumatologie dar (4, 11, 12, 26). Nimmt die Zahl der Verkehrsunfälle, die sehr oft mit Schädelhirntraumen einhergehen, immer mehr zu, so steigt nicht nur deren volkswirtschaftliche Bedeutung, sondern auch das mitmenschliche Interesse an diesem Problemkreis (15, 27). Es sollte Klinikern wie wissenschaftlich Tätigen ein größeres Anliegen sein, Beiträge zu leisten zur Erhellung der Pathophysiologie, zur Diagnose und sinnvolleren Therapie der Schädelhirntraumen bzw. des postkommotionellen Syndroms (19, 45, 52, 54).

Einen erfolgreichen Ansatz zur kausalen Therapie der Folgen eines Schädelhirntraumas bot die Entdeckung von Acetylcholin (ACh) im Liquor traumatisch Hirngeschädigter (5), welches normalerweise im Liquor nicht vorkommt (36). Da die Menge des aus den Zellen freigesetzten ACh mit dem Ausmaß des Traumas korreliert (60) und durch intraventrikuläre Injektionen von ACh ein bewußtloser bzw. narkoseähnlicher Zustand erzielt werden kann (27), so war es nur eine logische Konsequenz, Anticholinergika zur Behandlung des SHT einzusetzen. Nach anfänglichen Versuchen mit Atropin (59), Scopolamin (17) und weiteren Anticholinergika fand man schließlich in dem 3-piperidino-1-phenyl-1-bicyclo-heptenyl-propanol (Akineton^{R}) ein den anderen insofern überlegens Medikament, als es bei gutem zentralem Effekt geringe periphere Wirkungen aufweist und zudem als Lösung injizierbar ist. Nach ersten ausführlichen klinischen Erfahrungen (25, 28) konnte der Erfolg der anticholinergischen Therapie von vielen Seiten bestätigt

werden (2, 3, 13, 34, 35), wobei immer wieder auf eine imponierende Bewußtseinsaufhellung hingewiesen wurde. Besonders bei Schädelhirntraumatikern mit anatomischer Hirnverletzung (Wunde, Prellungsherd) wurde die Heilwirkung deutlich herausgestellt (24).

Inwieweit sich der Effekt einer anticholinergischen Behandlung auf das postkommotionelle Syndrom auch bei sehr leichten Schädelhirnverletzungen objektivieren läßt, soll hier anhand eines kontrollierten klinischen Versuchs untersucht werden.

3. PATIENTEN UND METHODIK

Es wurde speziell die Frage gestellt: Ist unter Biperidenbehandlung eine raschere und deutlichere Besserung von posttraumatischen enzephalopathischen Beschwerden nachweisbar als unter Placebobehandlung?

Als objektive Prüfbedingungen wurde hier eine Doppelblindstudie im Gruppenvergleich von Verum gegen Placebo gewählt, wobei die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarten streng zufällig nach einem Randomisationsplan geschah. Die Tab. 1 gibt die Zusammensetzung der Untersuchungsgruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Präparatbedingung wieder.

	Akineton			Placebo		
Geschlecht	männl. 23	weibl. 8	Gesamt 31	männl. 18	weibl. 9	Gesamt 27
Alter						
- 19	13	2	15	8	2	10
20 - 29	6	4	10	3	4	7
30 - 39	4	2	6	6	2	8
40 -	1	0	1	1	1	2
Median	20 Jahre			27 Jahre		
Minimum	15 "			15 "		
Maximum	39 "			45 "		

Tab. 1: Zusammensetzung der Untersuchungsgruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Präparatbedingung

Um das Kollektiv möglichst homogen zu halten, wurden ausschließlich Patienten im Alter zwischen 15 und 45 Jahren untersucht. Die Akinetongruppe umfaßt 4 Patienten mehr als die Placebogruppe und das Durchschnittsalter liegt in der Placebogruppe etwas höher als in der Verumgruppe, was hauptsächlich auf die Häufung jugendlicher Patienten bis 19 Jahre in der einen und das Vorhandensein zweier Patienten über 40 Jahre in der anderen Gruppe zurückzuführen ist.

Es wurden nur solche Patienten berücksichtigt, bei denen mindestens zwei der Kriterien eines leichten Schädelhirntraumas erfüllt waren:

- Übelkeit (mit oder ohne Erbrechen)
- Amnesie (retro- und/oder anterograde)
- Bewußtlosigkeit

wobei in einigen Fällen die angegebene Bewußtlosigkeit fraglich war, in den übrigen ihre Dauer zwischen wenigen Sekunden und maximal 15 Minuten schwankte. Bei allen Patienten wurden durch eine gründliche neurologische Untersuchung deutliche Ausfallserscheinungen als Folge irreversibler Hirnschädigung ausgeschlossen.

Nach Abklingen der akuten Symptome, im Durchschnitt am 2. bis 3. Tag nach dem Traumaereignis, wurde eine Baseline-Untersuchung durchgeführt (Versuchstag 0, VT 0), die sich aus folgenden Prüfverfahren zusammensetzte:

1. Schellong-Test

   gemessen wurden der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Pulsfrequenz, zunächst im Liegen, d.h. in Ruhe, sodann direkt nach Aufstehen und jeweils nach 1, 2 und 3 Min.

2. Komplexe Prüfung von Beeinträchtigungen der Wahrnehmung und des Kurzgedächtnisses (Benton-Test)

Angewendet wurde die Standard-Versuchsanordnung der Zeichenform des Benton-Tests. Hierbei erhält der Proband 10 weiße Papierbögen, deren Format den Ausmaßen der gedruckten Vorlagen (ungefähr DIN A 5) entspricht, sowie Bleistift und Radiergummi. Es wird ihm gesagt, daß er Karten gezeigt bekomme, auf denen eine oder mehrere Figuren abgebildet sind, und daß er jede Karte 10 Sekunden ansehen könne; danach werde die Karte entfernt und er solle zeichnen, was er gesehen habe. Die Reproduktion der Vorlagen unterliegt keiner Zeitbeschränkung; es ist erlaubt, zu radieren und zu verbessern.
Zur Ausschaltung von Lerneffekten wurden drei teststatistisch gleichwertige Parallelformen dieses Zeichentests an den drei Untersuchungstagen (VT 0, 14, 28) in systematisch permutierter Reihenfolge vorgegeben.

3. Prüfung der kurzfristigen Konzentrationsfähigkeit (d_2 Test)

Dieser Aufmerksamkeits-Belastungstest nach BRICKENKAMP wird mit Hilfe eines Testbogens ausgeführt. Das Formblatt ist im Querformat mit 14 Zeilen à 47 Zeichen bedruckt.
Es gibt insgesamt 16 verschiedene Zeichen, die aus der systematischen Kombination der 4 Elemente p, d, "„ entstanden sind, woraus sich ihre Ähnlichkeit untereinander ergibt. Aus der gemischten Folge der Zeichen müssen vom Probanden drei bestimmte Zeichen(d, d , 'd) durchgestrichen werden. Pro Zeile stehen ihm 20 Sekunden zur Verfügung.

4. Erfassung des vegetativen und psychischen Beschwerdebildes

Es wurde die Beschwerdenliste nach von ZERSSEN in der von ZENZ abgeänderten Gießener Fassung benutzt. In der Liste werden 46 psychovegetative Beschwerden aufgeführt. Der Patient hat die Möglichkeit, in einer 5stufigen Skala durch ein Kreuz in der entsprechenden Spalte dem Ausprägungsgrad seiner Beschwerden Ausdruck zu verleihen.

5. EEG-Ableitung mit standardisierter Auswertung bzw. quantitativer Analyse

Für die hirnelektrischen Untersuchungen wurde ein konventionelles 12-Kanal-EEG-Gerät der Firma Hellige eingesetzt. Die Plazierung der Ag-AgCl-Elektroden erfolgte nach dem internationalen 10-20 Schema. Abgeleitet wurde mit pseudounipolaren, bipolaren und einem Goldmann-Offner-Programm. Die routinemäßigen Ableitdauern betrugen durchschnittlich 10 Minuten. Eingeschlossen war ein Provokationstest durch 2-minütige Hyperventilation.
Die Auswertung der Routine-EEG-Untersuchung erfolgte visuell. Beurteilt wurde nach einem standardisierten Verfahren sowohl die zerebrale Hintergrundsaktivität (Vigilanzniveau):

- EEG ohne Allgemeinveränderung
- unregelmäßiges EEG
- gering-, mittel-, hochgradige Allgemeinveränderung

als auch fokale, hirnelektrische Veränderungen:

- herdförmige Frequenzänderungen
- herdförmige iktale, interiktale Muster.

Bei ausgewählten Fällen erfolgte auch eine maschinelle Auswertung der hirnelektrischen Verläufe. Unter der Bedingung der Langzeitelektroenzephalographie (Dauer mindestens 3 Stunden) wurde mit Einsatz des EEG-Trendmonitorsystems

(Fa. Fritz Schwarzer GmbH) hirnelektrische Leistungsspektren erstellt und über den Zeitbereich der Ableitung dokumentiert. Die Methodik des "Compressed-spectral-array"-Verfahrens umfaßt nach Digitalisierung der bipolaren Originalableitungen (F_3-C_3; F_4-C_4) die Erstellung von Leistungsspektren von 0 - 16 Hz über 8-sec-Meßepochen sowie eine Mittelung und Registrierung derselben über 30 sec. Zumeist wurde das BERG-Analyseverfahren zur deutlicheren Registrierung auch höherfrequenter Veränderungen verwendet.

Die Behandlungsperiode dauerte 4 Wochen (Versuchstag 1 - 28). An den Versuchstagen 14 und 28 fanden Kontrolluntersuchungen mit den gleichen Untersuchungsverfahren wie bei der Baseline-Untersuchung statt.

Direkt nach Abschluß der Behandlung jedes einzelnen Patienten erfolgte eine Gesamtbeurteilung des Behandlungserfolges nach dem klinischen Eindruck anhand folgender 4stufiger Schätzskala:

- kein Erfolg
- mäßiger Erfolg
- guter Erfolg
- sehr guter Erfolg

Die Dosierung der Medikation betrug 3 x täglich 1 Tbl Akineton à 2 mg Biperidenhydrochlorid bzw. 3 x täglich 1 Tbl. von einem nach Form, Farbe, Größe und Gewicht nicht vom Prüfpräparat unterscheidbaren Placebo.

Insgesamt fand bei 82 Patienten eine Baseline-Untersuchung statt (s. Tab. 1). Die Kontrolluntersuchungen wurden bei 60 Patienten vollständig durchgeführt. Bei 2 dieser Patienten wurde die Behandlung wegen Verdachts auf Nebenwirkungen abgebrochen, so daß 58 Patienten in die endgültige statistische Auswertung gelangten.

4. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung der Ergebnisse der oben genannten Prüfverfahren erfolgte mit Unterstützung der Firma KNOLL AG, Ludwigshafen, durch die BASF Pharmasparte, Sektion Biometrie. Als statistisches Auswertungsverfahren wurde der t-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Werte unter den beiden Behandlungsarten gegenüber dem Ausgangswert angewendet.

Allgemeines

Bei insgesamt 82 Patienten mit einem kurzfristigen traumatisch-enzephalopathischen Syndrom wurden die Auswirkungen eines Therapieversuches mit Biperiden (Akineton^{R}) im Doppelblindversuch unter Anwendung verschiedener Testverfahren zur Erfassung der Folgen eines SHT I geprüft.
Im Rahmen der Verlaufsbeobachtung von 4 Wochen zeigten sich Veränderungen sowohl bei der Verum- als auch der Placebogruppe hinsichtlich der vasomotorischen Regulation, der hirnelektrischen Veränderungen und der komplexen Verhaltenstests.

Um die Auswertung für den Leser möglichst transparent, nachprüfbar und nachvollziehbar zu gestalten, wurden die Untersuchungseinzelwerte wenn möglich tabellarisch zusammengefaßt und aufgeführt (siehe Anhang).

Ergebnisse

1. Schellong-Test

Die Einzelwerte der untersuchten Paramter Pulsfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck finden sich in den Tabellen A 1- A6 (siehe Anhang).
Die Abb. 4-6 machen die einzelnen Untersuchungsparameter anschaulich, wie sie sich über die Behandlungsperiode hinweg entwickeln.
Aus den Abbildungen lassen sich folgende Aussagen über die drei untersuchten Paramter machen:

a) Während sich der systolische Blutdruck bei beiden Gruppen am VT 0 ähnlich verhält, so sinkt er deutlich am VT 14 und VT 28 bei der Placebogruppe gegenüber den Verumpatienten ab, die einen stabileren RR syst. aufweisen.

b) Da die Werte des diastolischen Blutdrucks schon am VT 0 deutlich bei der Placebogruppe höher liegen als bei den Verumpatienten, lassen die ebenfalls deutlich höheren Werte an den VT 14 und 28 keinen Schluß auf einen labileren RR diast. der Placebopatienten zu.

c) Sehr anschaulich weist die Pulsfrequenz jedoch auf einen labileren Kreislauf der Placebopatienten hin. Sinkt sie am VT 0 nach 2 Minuten gegenüber der 1. Minute wieder ab, so bleibt sie am VT 14 konstant hoch, wesentlich höher als die Pulsfrequenz der Verumpatienten, und steigt sogar am VT 28 leicht an, während die der Verumpatienten abfällt.

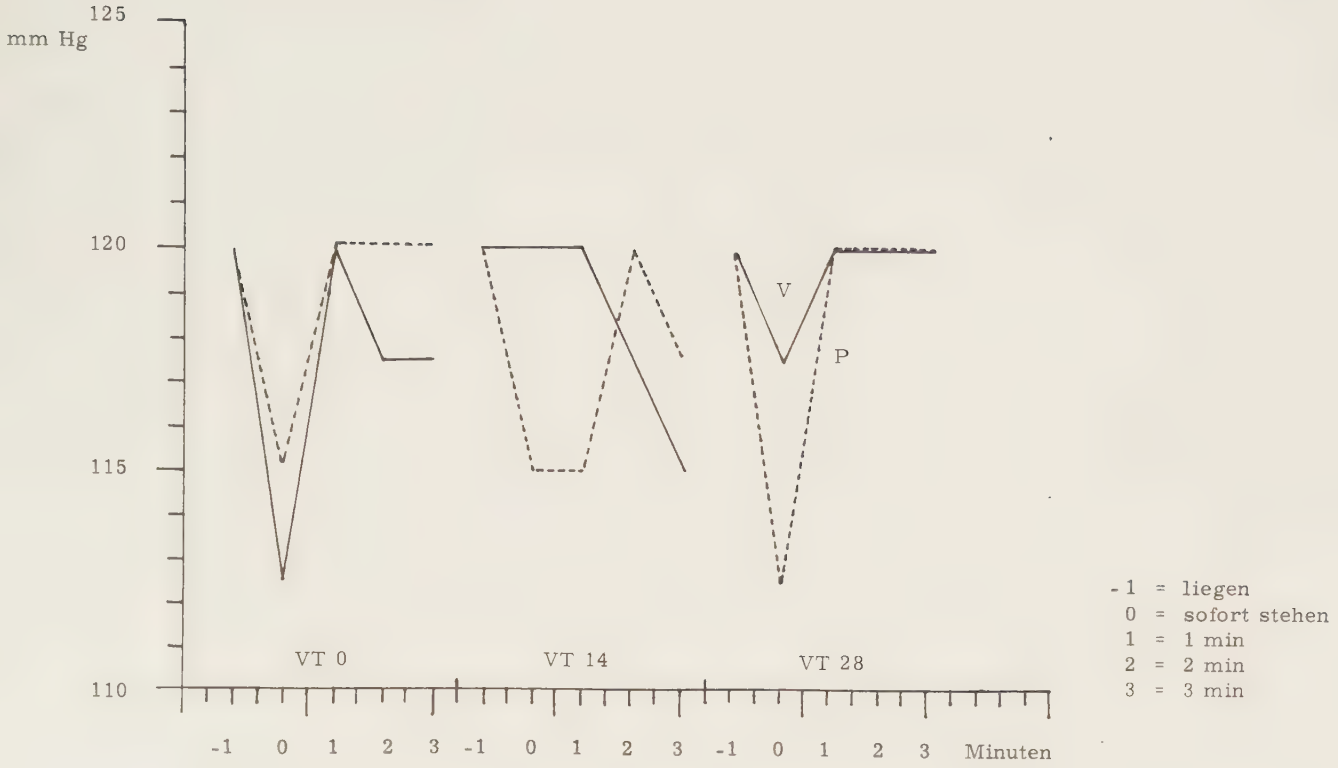

Abb. 1: Schellong-Test

Verhalten des systolischen Blutdrucks (Median) an den Versuchstagen VT 0, 14, 28 bei mit Verum (V) und Placebo (P) behandelten Patienten

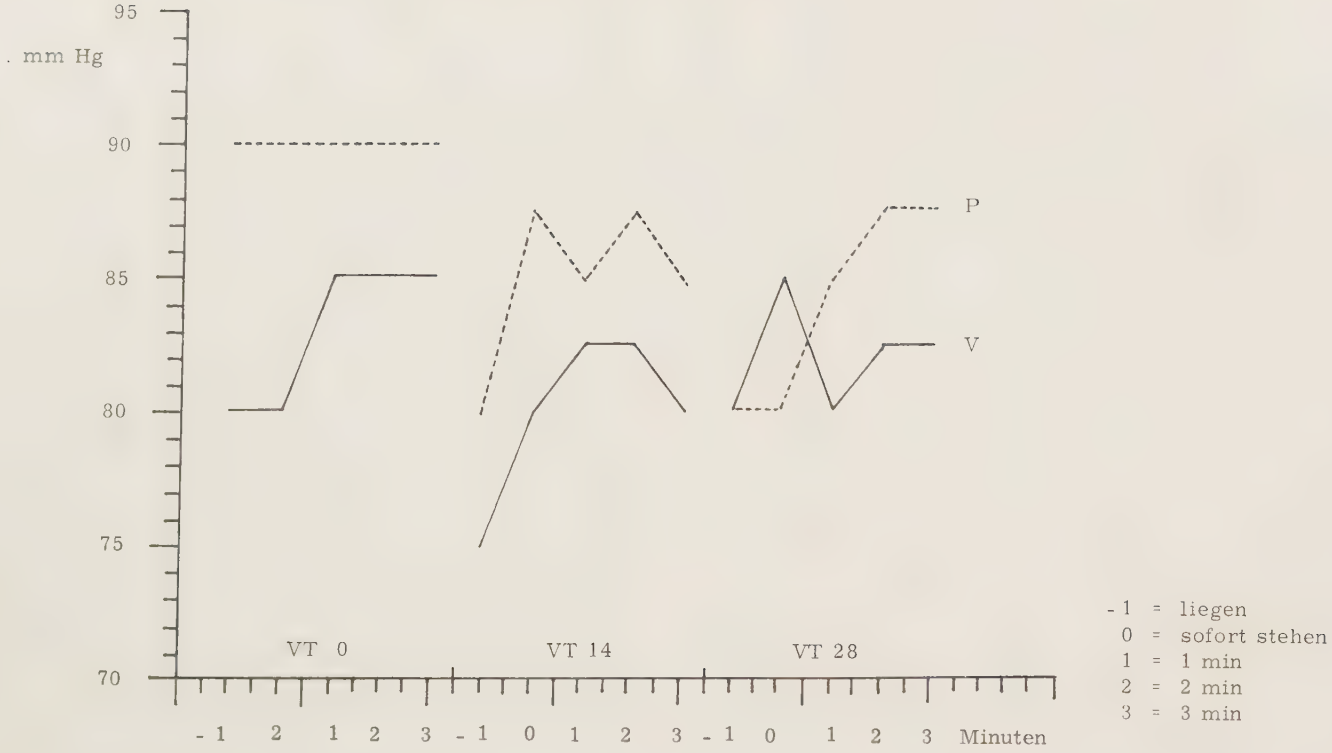

Abb. 2: Schellong-Test
diastolischer Blutdruck

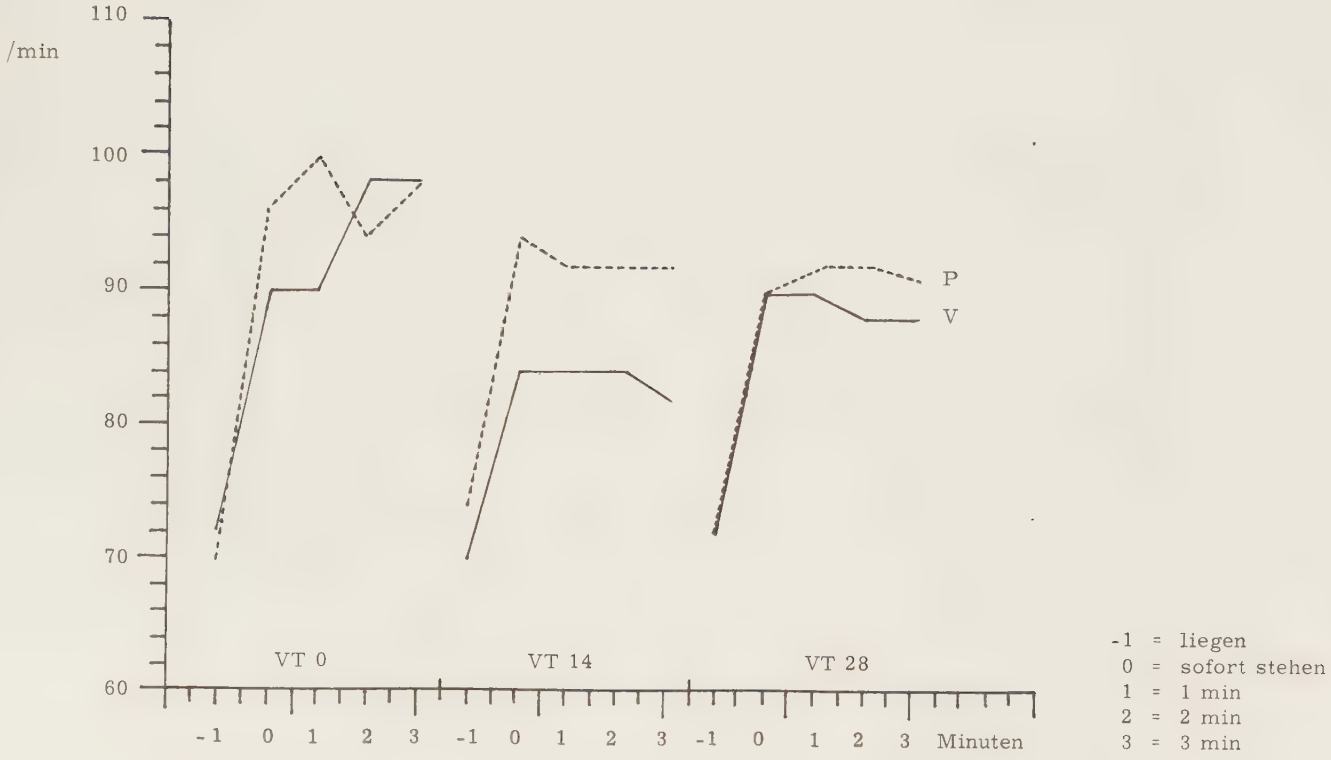

Abb. 3: Schellong-Test
Pulsfrequenz

2. Benton-Test

Die Auswertung des Benton-Tests, der zur komplexen Prüfung von Beeinträchtigungen der Wahrnehmung und des Kurzzeitgedächtnisses eingesetzt wurde, umfaßt dieAnzahl der richtigen Reproduktionen sowie die Anzahl der Einzelfehler (eine falsche Reproduktion kann sich aus mehreren Einzelfehlern zusammensetzen). Es erfolgte keine Unterteilung in verschiedene Fehlerkategorien. Die Tabellen 2 und 3 geben die Ergebnisse der statistischen Auswertung wieder. Die erzielten Einzelergebnisse finden sich in den Tab. A7 und A8.

		Akineton	Placebo
VT 0	Median u.Qu. - o.Qu.	8 6 - 9	7 5 - 8
VT (14-0)	Median 95% - VB	- 1 -1 - 0	0 -1 - 1
VT(28-0)	Median 95% - VB	0 -1 - 1	0 -1 - 1

Tab. 2: Benton-Test; Anzahl richtiger Reproduktionen; Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (u./o.Qu.: unteres/oberes Quartil; VB: Vertrauensbereich)

		Akineton	Placebo
VT 0	Median u.Qu. -o.Qu.	2 1 - 6	3 2.75 - 6
VT (14-0)	Median 95% - VB	1 -1 - 2	0 -2 - 2
VT (28-0)	Median 95% - VB	0 -1 - 2	0 -1 - 2

Tab. 3: Benton-Test; Anzahl der Einzelfehler

In bezug auf die Anzahl richtiger Reproduktionen zeigen die beiden Gruppen unterschiedliche Ausgangswerte (MANN-WHITNEY-RANG-Test p 0.05). Der Unterschied der Differenzen VT 14 - VT 0) zwischen Biperiden und Placebo ist ebenfalls statistisch auffällig, fällt aber zu ungunsten der Präparatgruppe aus, denn er bedeutet eine Verschlechterung der Leistung gegenüber der Ausgangslage in der Verumgruppe. Der Unterschied der Differenzen zum Versuchstag 28 ist statistisch nicht auffällig; ebenso sind in Tab. 3 die Unterschiede zwischen Biperiden und Placebo zu allen Zeiten statistisch nicht auffällig.

3. d_2-Test

Der Aufmerksamkeits-Belastungstest d_2 wurde hinsichtlich der Gesamtzahl der angestrichenen Zeichen und der Fehler ausgewertet. Dabei dient die Gesamtzahl der Anstreichungen als Maß für die Mengenleistung (s. Tab. 4), die Gesamtzahl der Anstreichungen vermindert um die Fehler als kombiniertes Maß für die Konzentrationsleistung (s. Tab. 5). Die Werte unterscheiden sich in beiden Gruppen so wenig, daß ein statistisch signifikantes Ergebnis nicht auftritt.

		Akineton	Placebo
VT 0	Median	372	391
	u.Qu.-o.Qu.	319.5 - 425.25	314.75 - 443.25
VT (14-0)	Median	66	78
	95 - VB	46 - 83	47 - 92
VT (28-0)	Median	99	119
	95% - VB	67 - 132	97 - 133

Tab. 4: Test d 2; Gesamtzahl der Anstreichungen (GZ) als Maß für die Mengenleistung
(u./o.Qu.: unteres/oberes Quartil;
VB: Vertrauensbereich)

		Akineton	Placebo
VT 0	Median	359	357
	u.Qu. -o.Qu.	303.5 - 412.25	305.25 - 400.75
VT (0-14)	Median	71	74
	95% - VB	53 - 85	54 - 89
VT (0-28)	Median	111	118
	95% - VB	69 - 133	100 - 137

Tab. 5: Test d 2; Gesamtzahl der Anstreichungen, vermindert um die Fehlerzahl (GZ-F) als kombiniertes Maß für die Konzentrationsleistung

4. Beschwerdenliste

Die Ergebnisse der Beschwerdenliste im Hinblick auf den Beschwerden-Gesamtscore werden in Tab. 6 wiedergegeben. Die Differenzen zeigen die Abnahme der Beschwerden gegenüber der Ausgangslage.

		Akineton	Placebo
VT 0	Median	29	23
	u.Qu. -o.Qu.	17.25 - 47	16.5 - 39.25
VT(14-0)	Median	-17	-11
	95% - VB	-23 - -8	-16 - -6
VT(28-0)	Median	-20	-14
	95% - VB	-24 - -12	-21 - -7

Tab. 6: Beschwerdenliste; Gesamtscore (u./o.Qu.: unteres/oberes Quartil; VB: Vertrauensbereich)

Die beiden Präparatgruppen unterscheiden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant, doch läßt sich die Tendenz einer stärkeren Beschwerdenminderung bei der Verumgruppe erkennen.

5. EEG-Ableitung

a) Allgemeines

Mit kurzfristigen hirnelektrischen Routineuntersuchungen lassen sich nur sehr eingeschränkt Aussagen über den zerebralen Funktionszustand machen (39). Die Beurteilung der visuell ausgewerteten EEGs umschließt sowohl die Bewertung der zerebralen Hintergrundsaktivität (Allgemeinveränderungen) als auch die fokalen hirnelektrischen Veränderungen. Dabei läßt sich eine Verlaufsdoku-

mentation in Koordination zu dem klinischen Zustandsbild durchführen. Zudem kann auch versucht werden, Einflüsse vigilanzwirksamer Medikation (Biperiden) hirnelektrisch zu erfassen. Die Tab. A9 und A10 zeigen die tabellarisch zusammengefaßten Einzeluntersuchungswerte.

b) Allgemeinveränderungen der hirnelektrischen Grundaktivität

In dem hier untersuchten Kollektiv zeigte sich auch unter strenger Selektion der gedeckten SHT I in über 25 % das Auftreten von Allgemeinveränderungen der zerebralen Hintergrundsaktivitäten (s. Tab. 7). Die Allgemeinveränderungen verteilen sich jedoch gleichmäßig auf beide Gruppen und es ergibt sich kein Hinweis, daß sie etwa unter Akineton-Behandlung eher verschwinden als unter Placebo. Für eine endgültige Beurteilung diesbezüglich sind die Gruppen zu klein. Die Tab. 8 bis 10 zeigen die Änderungen des EEG-Grundrhythmus. Hier fällt während der Behandlungszeit ein Frequenzanstieg unter Placebo auf, der in diesem Ausmaß unter Verum nicht beobachtet wird (Tab. 9 und 10). Auch wird unter Biperiden das Frequenzband enger, während es sich unter Placebo verbreitert (Tab. 8).

Akineton			Placebo		
VT 0	VT 14	VT 28	VT 0	VT 14	VT 28
7	-	-	2	2	2
-	10	10	-	5	5
16	-	-	18	-	18
21	21	21	25	-	-
-	27	27	-	-	30
31	-	-	45	45	-
54	-	54	58	58	-
75	75	75	-	-	65

Tab. 7: EEG-Auswertung: EEG nicht in den Grenzen des Normbereichs

(Die aufgeführten Zahlen an den Versuchstagen VT 0, 14, 28 bezeichnen die Patienten-Nummern)

		Akineton (n = 30)	Placebo (n = 22)
VTO	M_x	1,43	1,41
	s_x	0,77	0,59
VT (14-0)	M_x	- 0,27	0,09
	s_x	0,87	1,27
VT (28-0)	M_x	0,00	0,23
	s_x	1,22	1,38

Tab. 8: EEG-Frequenzband des Grundrhythmus (in Hz)

VTO	M_x	9,98	9,57
	s_x	1,05	1,23
VTO (14-0)	M_x	0,13	0,80
	s_x	1,02	1,74
VTO (28-0)	M_x	0,07	0,84
	s_x	1,17	2,02

Tab. 9 EEG-Mittlere Frequenz des Grundrhythmus (in Hz)
(M_x: Arithmetisches Mittel; s_x: Standardabweichung
n: Anzahl der Patienten)

		Akineton (n = 30		Placebo (n = 22)	
		von	bis	von	bis
VTO	Arith. Mittel	9,27	10,70	8,86	10,27
	Standard-abweichung	1,08	1,15	1,28	1,24
VT (14-0)	M_x	0,27	0,00	0,77	0,73
	s_x	1,08	1,14	1,60	2,07
VT (28-0)	M_x	0,07	0,07	0,59	0,82
	s_x	1,33	1,31	1,62	2,63

Tab. 10: EEG Ober- und Untergrenze des Grundrhythmus (in Hz)

c) Langzeitelektroenzephalographie

Die Dokumentation der bioelektrisch faßbaren Hirneigenrhythmik erfordert spezielle maschinelle Analyseverfahren. Im Rahmen der neurochirurgischen Intensivüberwachung bei der posttraumatischen Enzephalopathie hat sich der Einsatz des Trendmonitorsystems bewährt (37, 49).
Die Verlaufsuntersuchung auch beim leichten SHT dokumentiert deutlich eine tonische Vigilanzbesserung (s. Abb. 4).
Auffällig ist jedoch, daß die Hirneigenrhythmik dabei nicht erkennbar betroffen wird.

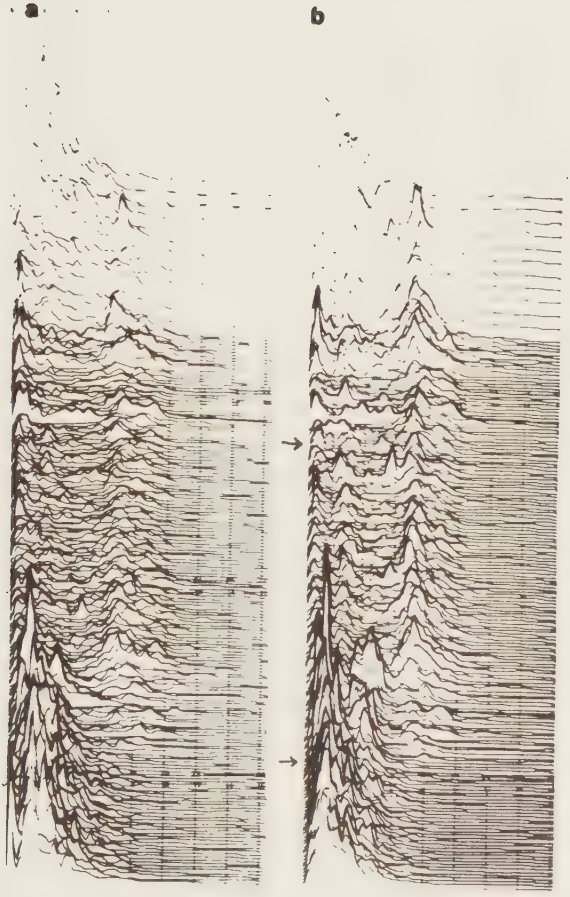

Abb. 4: Langzeitelektroenzephalographie
(bei — Gabe von Biperiden)

a: Ableitung von F_3 - C_3

b: Ableitung von F_4 - C_4

Spektrogramme von 0 - 16 Hz

Registrierzeit über 75 min

Die Ergebnisse der Gesamtbeurteilung des Behandlungserfolges, die direkt nach Abschluß der Behandlung jedes einzelnen Patienten erfolgte, zeigt Tab. 11. Ausgehend von der Überlegung, daß die psycho-vegetativen Folgeerscheinungen eines leichten Schädelhirntraumas nach 4 Wochen auch spontan abgeklungen sind, war das Ergebnis der Zwischenuntersuchung nach 14 Tagen hauptsächliche Grundlage der Beurteilung des Therapieerfolges.

	1	2	3	4	Gesamt
Akineton	0	13	16	2	31
Placebo	0	7	17	3	27
Gesamt	0	20	33	5	58

Tab. 11: Beurteilung des Gesamtbehandlungserfolges (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = mäßig, 4 = schlecht)

Die Zahl der mit gut bewerteten Patienten ist in der Biperidengruppe fast doppelt so groß wie in der Placebogruppe.

Im Laufe der Studie wurde deutlich, daß eine 4stufige Skala nicht ausreicht; sie wurde jedoch aus methodischen Gründen bis zum Abschluß der klinischen Untersuchungen beibehalten. Nachträglich erfolgte eine erneute Einstufung auf einer erweiterten Skala, selbstverständlich unter Fortbestehen der Blindbedingungen. Die daraus resultierenden Ergebnisse zeigt die Tab. 12. Die Tendenz zugunsten von Akineton tritt dabei sehr viel deutlicher und differenzierter zu Tage.

	1	2	3	4	5	6	7	Su
Akineton	1	3	8	7	7	3	2	31
Placebo	0	0	5	9	8	3	2	27
Summe	1	3	13	16	15	6	4	58

exakter Rangtest: $p_l = 0.1401$ $p_h = 0.2012$

Tab. 12: Nachträgliche Einstufung des Gesamtbehandlungserfolges (1 = ausgezeichnet, 2 = sehr gut, 3 = gut, 4 = befriedigend, 5 = mäßig, 6 = unwesentlich, 7 = kein Erfolg)

5. DISKUSSION

Allgemeines

Die Klassifikation der gedeckten SHT und ihre Folgezustände hat im Laufe der Zeit unterschiedliche Normierungen erfahren (20, 30, 41). Die leichten SHT (gedecktes SHT I) mit ihren Folgezuständen wurden wiederholt von unterschiedlichen Autoren untersucht (10, 16, 47, 63). Die dabei eingesetzten Untersuchungsverfahren mußten zunächst sicherstellen, daß es sich hierbei um eine im histologischen Sinne "spurenlose" Hirnschädigung handelt (54), zum anderen die Abgrenzung gewährleisten zu hirnorganischen Funktionsstörungen anderer Ursache (19, 52).

Im Tiermodell wurden wiederholt zerebrale Funktionsstörungen beobachtet, wenn die angewandte Schädigungsenergie einen bestimmten Schwellenwert nicht überschritt (Commotionsdosis) (54). Wiederholte "Commotionsdosen" führen unter ähnlicher klinischer Symptomatik allerdings zu histologisch nachweisbaren Strukturschäden (44, 55, 56). Darüber hinaus fließen in die Beurteilung diskreter neurologischer Ausfallsymptome bekanntermaßen vom Patienten intendierte Fehlinformationen ein, welche dem klinischen Untersucher nur an der stärkeren Variabilität der Befunde auffällt (4).

Die vorliegende Untersuchung muß daher im Rahmen eines multifaktoriellen Testansatzes diskrete hirnorganische Funktionsänderungen in Fremdbewertungs- und Eigenbewertungssystemen erfassen und zudem den objektiven Nachweis von Regelstörungen im Vasomotorenbereich bei komplexen Leistungstests führen. Darüberhinaus wird die Hoffnung darein gesetzt, über direkte Dokumentation des zerebralen Funktionsdiagrammes (EEG) direkt Hirnstörungen zu erfassen.

Vasomotorische Regulationsstörungen

Stoßwellenschädigungen treffen das Hirn insgesamt und führen direkt oder mittelbar vaskulär auch zu Funktionsstörungen im Hirnstammbereich. Als Ursache werden vor allem ultrastrukturelle Läsionen und/oder Hirnstoffwechselstörungen mit Ausfall in den Neurotransmitter-Neuromodulatorsystemen angenommen (31, 32, 39, 40). Mit Erholung des Funktionsstoffwechsels wird nach Erreichen der zerebralen und Liquor-Homöostase erneut Bewußtsein möglich. Länger nachwirkend bleiben Folgestörungen im mnestischen Bereich, vor allem aber in der homöostatischen Regulation der Vasomotorik (7, 25, 27, 62). Dadurch bedingte Folgestörungen charakterisieren vor allem das leichtgradige, posttraumatische, enzephalopathische Syndrom. Die zur Zeit gültigen Modellvorstellungen zeigen durchaus unterschiedliche Ansätze (23, 28, 33, 37, 56).

In der vorliegenden Untersuchung wird die Frage geprüft, inwieweit protrahierte Störungen im neuronalen Transmitterhaushalt unter besonderer Berücksichtigung der cholinergen Systeme eine Mitursache an den oben genannten Funktionsstörungen besitzen. Wie Abb. 1 bis 3 zeigen, läßt sich in den Kontrolluntersuchungen darstellen, daß die unter Akineton-Verum therapierte Vergleichsgruppe eine tendenziell stabilere Vasomotorenregulation aufweist, als die mit Placebo therapierte Vergleichsgruppe.

Beeinträchtigungen intellektueller Leistungsfähigkeiten

Zur komplexen Prüfung von Beeinträchtigungen der Wahrnehmung und des Kurzgedächtnisses wurde hier der Benton-Test eingesetzt. Eine verhältnismäßig große Zahl von Untersuchungen hat sich mit

der Rolle des Benton-Tests in der Erfassung von Hirnschädigungen beschäftigt (5, 38, 57). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen waren gut.
Da es sich bei unserem Patientenkollektiv ausschließlich um Schädelhirntraumen sehr leichter Ausprägung handelt, und bei allen Patienten durch eine gründliche neurologische Untersuchung deutliche Ausfallserscheinungen als Folge irreversibler Hirnschädigung ausgeschlossen worden waren, überrascht es kaum, daß dieser Untersuchungsteil kein signifikantes Ergebnis zeigte. Die Beeinträchtigungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit, falls überhaupt vorhanden, scheinen zu gering gewesen zu sein, um durch einen komplexen Test erfaßt zu werden.

Von verschiedenen Autoren wird die krampfschwellensenkende Wirkung von Biperiden im Tiermodell betont (24, 36). Es handelt sich dabei sowohl nach topisch kortikaler als auch systemisch intravenöser Applikation um das Auftreten zerebraler Anfälle. In dem hier untersuchten Kollektiv wurden keine zerebralen Anfälle beobachtet, weder bei der Placebo- noch bei der Verumgruppe. Auch hirnelektrisch lassen sich in dem Kollektiv keine iktalen oder interiktalen Muster nachweisen. Es ist allerdings vorstellbar, daß bei Patienten mit einem epileptogenen zerebralen Generator die Propagation hirnelektrischer Anfallsmuster durch Biperiden begünstigt wird. Dies beruht am ehesten auf einer Minderung des einen epileptogenen Fokus begrenzenden Hemmareals.

Wenig eindrucksvoll sind die Ergebnisse der Auswertung der routinemäßigen hirnelektrischen Verlaufsstudien. Hierbei war von vorneherein methodisch nur eine eingeschränkte Aussage möglich, da die zerebrale Autorhythmik nicht ausreichend betrachtet werden konnte. Zwar zeigten sich dem Auswerter eindrucksmäßig bei einem Teil der Untersuchten vermehrt Frequenzanteile im schnellen α-Band, die statistische Auswertung ergab eine

Einengung des α-Frequenzbandes unter Biperidenmedikation, jedoch erreichte auch dieses hirnelektrische Funktionselement nicht die Unterschiedsschwelle im Signifikanzniveau von 5 % beim Gruppenvergleich.

Im Rahmen eines pragmatischen Untersuchungsansatzes blieb die Auswahl der eingesetzten klinisch neurophysiologischen Untersuchungsverfahren begrenzt. Verzichtet werden mußte sowohl auf Nachtschlafuntersuchungen als auch auf die Prüfung multimodal evozierter Potentialuntersuchungen. Es ist nicht auszuschließen, daß sich bei Einsatz eines derartig erweiterten Untersuchungsarrangements noch deutlichere hirnelektrische Veränderungen hätten dokumentieren lassen.

Betrachtet man die Gesamtheit der in dieser hier vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse, so kann man sagen, daß die Wirkungen des Biperiden auf die posttraumatischen enzephalopathischen Beschwerden nicht ausreichend positiv erscheinen, als daß dieser Wirkstoff zu einer generellen Therapie des leichten Schädelhirntraumas empfohlen werden könnte.

Zwar konnte von dem Untersucher ein subjektiv guter Eindruck gewonnen werden, doch die unter objektiven Prüfbedingungen erzielten Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Biperiden und Placebo. Die in früheren klinischen Beobachtungen positiven Erfahrungen, die nicht durch Doppelblindstudien entstanden sind, müssen nach den hier vorliegenden Ergebnissen im wesentlichen einem Placeboeffekt zugeschrieben werden.

Da die hier untersuchten Parameter im wesentlichen alle bei einem leichten Schädelhirntrauma auftretenden Symptome ab-

decken, könnte man nur durch verfeinerte, noch speziellere, aufwendigere und häufiger anzuwendende Methoden und Tests zu detaillierteren Ergebnissen gelangen, die eventuell aussagekräftiger wären. Die vorliegenden Ergebnisse können hierzu nicht ermutigen.

Somit kann dieser klinische Versuch nicht zu einer Stützung der Hypothese beitragen, daß auch bei einem Schädelhirntrauma 1. Grades eine Verschiebung des Transmitterhaushaltes zu einem "cholinergic state" vorliegt. Die realen Vorgänge sind sicherlich viel komplexerer Natur und lassen noch einen weiten Spielraum für weitere Forschungen offen.

ANHANG

Pat.	LIEGEN			STEHEN 0 MIN			1 MIN			2 MIN			3 MIN		
		PR			PR			PR			PR			PR	
Nr.	PULS	SYST.	/DIAST.	PULS	SYST.	/DIAST.	PULS	SYST.	/DIAST.	PULS	SYST.	/DIAST.	PULS	SYST.	/DIAST
1	108	140	110	140	105	90	wurde schwindlig								
4	80	150	75	88	130	85	88	140	80	84	145	80	84	150	80
7	84	135	100	100	140	100	104	140	95	108	130	90	wurde schwindlig		
9	80	115	85	108	100	80	92	110	85	92	110	80	92	110	85
10	72	120	80	76	140	80	76	130	80	88	125	85	84	120	85
11	68	120	80	92	110	85	88	130	90	100	125	90	100	135	95
12	96	120	80	148	105	65	140	110	75	144	105	80	140	110	80
16	92	130	80	104	140	90	92	145	85	92	140	80	92	140	80
20	76	120	60	96	105	70	100	120	80	100	120	80	100	120	80
21	68	110	70	88	100	80	96	115	85	100	115	85	100	115	80
26	80	105	75	104	105	75	96	105	70	96	105	70	96	105	70
27	72	140	90	76	160	90	76	150	90	72	145	95	72	145	90
31	88	120	70	96	105	75	92	115	75	100	115	80			
32	76	115	80	116	110	80	120	105	85	120	105	85	120	110	85
36	64	120	80	96	110	95	92	115	90	96	120	95	96	120	90
41	64	120	75	108	95	75	108	100	80						
43	73	95	70	116	120	90	120	115	90						
46	64	110	65	88	100	70	80	110	75	80	110	70			
48	60	120	85	72	120	80	76	120	90	76	120	85			
54	76	120	80	104	105	80	96	120	80	96	115	80			
56	60	110	60	76	115	65	76	120	70	80	115	65			
57	68	125	90	88	115	75	80	110	80	80	110	80			
60	60	120	90	80	125	80	88	125	90	100	120	90			
66	88	130	75	100	110	85	120	100	70	120	120	90			
69	80	110	85	100	100	80	104	105	80	104	105	85			
72	64	130	85	80	125	100	88	120	90	88	120	90			
74	76	115	90	92	105	75	88	110	85	88	105	80			
75	68	125	60	84	135	80	84	105	75	88	95	70	80	105	75
77	68	125	95	120	110	85	128	110	90	128	110	90			
80	60	120	80	68	105	80	64	125	80	64	120	80			
82	72	120	90	84	125	80	88	110	90	100	105	90	100	100	85
XXXX	72	120	80	96	110	80	92	115	82,5	96	115	82,5	96	117,5	82,5
22	72	120	80	90	112,5	80	90	120	85	98	117,5	85			

Tab. A1: Einzelergebnisse des Schellong-Tests bei der Verum-Gruppe am Versuchstag 0 (VTO)

Pat. Nr.	LIEGEN			STEHEN 0 MIN			1 MIN			2 MIN			3 MIN		
	PULS	SYST.	PR /DIAST.	PULS	SYST.	PR /DIAST.	PULS	SYST.	PR /DIAST.	PULS	SYST.	PR /DIAST.	PULS	SYST.	PR /DIAST.
1	[illegible]	115	7o	12o	1o5	[illegible]	116	11o	[illegible]	116	11o	85	116	11o	85
[illegible]	[illegible]	13o	75	1o8	14o	8o	1oo	14o	[illegible]	1o4	14o	8o	1o4	14o	8o
[illegible]	[illegible]	13o	7o	76	14o	8o	[illegible]	115	[illegible]	[illegible]	11o	8o	8o	11o	8o
9	[illegible]	1oo	7o	84	11o	75	[illegible]	1o5	[illegible]	[illegible]	11o	8o	8o	11o	8o
1o	[illegible]	1o5	7o	[illegible]	12o	[illegible]	[illegible]	115	[illegible]	[illegible]	115	8o	8o	115	8o
11	[illegible]	12o	8o	128	11o	1oo	12[illegible]	11[illegible]	1oo	132	12o	1oo	132	12o	1oo
12	[illegible]	135	7o	1oo	13o	[illegible]	[illegible]	14o	[illegible]	1oo	135	85	96	13o	8o
16	[illegible]	125	7o	96	145	[illegible]	[illegible]	125	75	[illegible]	12o	8o	92	12o	8o
2o	[illegible]	125	75	[illegible]	125	[illegible]	[illegible]	115	7o	[illegible]	12o	75	8o	115	7o
21	[illegible]	11o	75	76	12o	[illegible]	[illegible]	115	[illegible]	[illegible]	115	85	8o	115	85
2[illegible]	[illegible]	11o	75	116	95	7o	112	1o5	[illegible]	116	1o5	75	116	1o5	8o
2[illegible]	[illegible]	13o	8o	76	12o	[illegible]	[illegible]	13o	[illegible]	76	13o	[illegible]	76	13o	85
31	[illegible]	115	7o	64	125	[illegible]	[illegible]	13o	[illegible]	[illegible]	13o	8o	68	13o	8o
3[illegible]	[illegible]	11o	7o	1o4	1o5	7o	1oo	11o	[illegible]	1o[illegible]	1o5	8o	1o8	1o5	8o
3[illegible]	[illegible]	125	8o	92	12o	1oo	1oo	115	1oo	[illegible]	12o	1oo	96	12o	95
41	[illegible]	115	75	8o	11o	[illegible]	[illegible]	115	[illegible]	1oo	11o	8o	1o4	11o	8o
43	[illegible]	14o	9o	96	12o	[illegible]	[illegible]	13o	[illegible]						
4[illegible]	[illegible]	12o	7o				[illegible]	12o	[illegible]	[illegible]	12o	8o	72	115	8o
[illegible]	[illegible]	115	75	1o8	95	7[illegible]	112	1o5	[illegible]	1o4	1o5	85			
[illegible]	72	115	8o				1oo	1o5	[illegible]	[illegible]	115	9o	84	12o	9o
[illegible]	[illegible]	135	8o	84	13o	9o	[illegible]	135	[illegible]	[illegible]	135	95			
[illegible]	[illegible]	12o	8o	92	115	7o	[illegible]	12o	75						
[illegible]	[illegible]	12o	8o	84	11o	[illegible]	[illegible]	12o	[illegible]	8o	12o	85			
[illegible]	[illegible]	12o	75	1oo	1oo	[illegible]	[illegible]	1o5	[illegible]	96	1o5	[illegible]			
[illegible]	[illegible]	11o	7o	8o	115	[illegible]	[illegible]	12o	[illegible]	[illegible]	115	8o			
72	72	12o	8o	96	12o	9o	1oc	12o	9o	1oo	12o	9o			
[illegible]	[illegible]	125	[illegible]	[illegible]	1o5	75	[illegible]	1o5	[illegible]	92	11o	9o			
[illegible]	[illegible]	145	[illegible]	72	13o	7o	[illegible]	13o	[illegible]	76	125	9o			
[illegible]	[illegible]	125	9o	1oo	11o	[illegible]	1o[illegible]	12o	9o	1o4	115	9o			
[illegible]	[illegible]	11o	7o	64	12o	9o	[illegible]	12o	9o	64	115	9o			
[illegible]	[illegible]	12o	8o	[illegible]	11o	75	[illegible]	11o	75	[illegible]	11o	8o			
XXX	72	12o	75	88	12o	[illegible]	[illegible]	115	85	[illegible]	115	85	88	115	8o
22	7o	12o	75	84	12o	8o	[illegible]	12o	82,5	84	117,5	82,5			

Tab. A2: Einzelergebnisse des Schellong-Tests bei der Verum-Gruppe am Versuchstag 14 (VT 14)

Pat. Nr.	LIEGEN PULS	PR SYST.	PR /DIAST.	STEHEN 0 MIN PULS	PR SYST.	PR /DIAST.	1 MIN PULS	PR SYST.	PR /DIAST.	2 MIN PULS	PR SYST.	PR /DIAST.	3 MIN PULS	PR SYST.	PR /DYAST.
1	8o	13o	8o	1oo	11o	9o	1o4	1oo	9o	112	12o	85	116	115	9o
4	76	14o	7o	1o8	16o	85	1oo	14o	8o	1oo	14o	8o	1oo	14o	8o
7	72	12o	7o	96	115	8o	1oo	12o	8o	1oo	12o	8o	1o4	12o	8o
9	6o	1o5	75	68	1oo	8o	64	11o	8o	68	11o	8o			
1o	72	12o	8o	8o	13o	9o	84	13o	9o	84	125	9o	84	125	9o
11	68	125	8o	112	13o	1oo	12o	115	95	12o	135	95	116	125	95
12	88	13o	7o	96	14o	85	1oo	14o	9o	96	13o	9o	1oo	13o	9o
16	84	125	8o	1o8	13o	8o	96	12o	8o	96	115	85	96	115	85
2o	72	115	7o	88	1o5	7o	88	12o	75	84	12o	8o	8o	12o	8o
21	64	12o	8o	72	11o	85	72	12o	8o	72	12o	8o	72	12o	8o
26	76	1o5	75	8o	1o5	85	88	1o5	8o	88	11o	8o	88	11o	8o
27	64	135	9o	64	145	95	72	14o	1oo	72	145	9o	68	14o	9o
31	72	115	65	92	125	8o	96	115	8o	88	12o	8o	88	115	75
32	76	12o	8o	1oo	115	8o	96	12o	9o	1o8	12o	8o	1o4	12o	8o
39	64	13o	85				76	12o	85	8o	12o	8o	88	12o	8o
41	68	125	8o	1o4	115	85	1o8	11o	85	1o8	11o	85			
43	68	11o	9o	1oo	1o5	9o	96	11o	9o	1oo	1oo	8o			
46	6o	13o	8o	8o	12o	8o	8o	13o	1oo	8o	13o	95			
48	64	12o	85	1oo	1oo	9o	1oo	1o5	9o	1oo	1o5	9o			
54	8o	12o	8o	1oo	13o	8o	88	125	85	88	125	85			
56	6o	135	8o	76	125	8o	72	13o	8o	8o	13o	85			
57	84	12o	8o	12o	9o	6o	12o	1oo	8o	12o	1o5	75			
6o	56	11o	7o	68	12o	9o	8o	12o	85	8o	12o	8o			
66	84	11o	6o	92	1o5	7o	1oo	11o	7o						
69	8o	115	8o	1oo	1o5	8o	1o8	115	85	1o8	115	85			
72	64	13o	9o	72	13o	9o	84	125	95	84	125	95			
74	81	115	9o	1oo	1o5	85	1oo	1oo	75						
75	72	145	8o	92	14o	9o	92	13o	8o	96	125	8o	96	125	8o
77	76	135	9o	92	115	95	96	115	95	96	12o	9o			
8o	52	11o	7o	68	1o5	85	68	11o	8o	68	11o	8o			
82	6o	12o	8o	64	115	85	64	12o	9o	64	12o	9o			
$\bar{x}$	72	12o	8o	92	115	85	96	12o	85	88	12o	85	96	12o	8o
$\bar{x}_{22}$	72	12o	8o	9o	117,5	85	9o	12o	8o	88	12o	82,5			

Tab. A3: Einzelergebnisse des Schellong-Tests bei der Verum-Gruppe am Versuchstag 28 (VT 28)

Pat. Nr.	LIEGEN PULS	PR SYST.	/DIAST.	STEHEN 0 MIN PULS	PR SYST.	/DIAST.	1 MIN PULS	PR SYST.	/DIAST.	2 MIN PULS	PR SYST.	/DIAST.	3 MIN PULS	PR SYST.	/DIAST.
2	68	12o	8o	92	11o	9o	1oo	125	9o	92	12o	85	96	12o	9o
3	1oo	23o	14o	112	18o	14o	1o8	2oo	135	112	2oo	14o	112	2oo	14o
6	8o	11o	9o	1o8	115	1oo	1oo	115	95	1oo	115	95			
14	8o	115	8o	116	11o	9o	116	12o	9o	116	115	9o	116	115	85
17	72	135	1oo	1o4	13o	1oo	1o8	13o	1o5	1o4	13o	11o	1o4	13o	1o5
18	88	12o	8o	128	9o	7o	128	1oo	7o	1oo	11o	75	1oo	11o	75
25	76	14o	95	96	13o	9o	1oo	14o	1oo	1o4	135	1oo	1o8	14o	1oo
27	68	145	9o	1oo	14o	8o	1o4	14o	8o	1o8	145	95	1oo	15o	9o
29	72	1o5	8o	1o8	1oo	95	1o8	1oo	9o	92	1o5	8o	1oo	1o5	8o
30	72	11o	8o	1o8	1o5	8o	1o4	11o	85	1o8	1o5	9o	112	1o5	8o
33	6o	14o	9o	72	13o	9o	68	13o	95	72	135	95	68	135	95
34	68	11o	75	88	1oo	85	88	11o	8o	96	115	8o	96	115	8o
4o	8o	11o	8o	1oo	1o5	7o	1o4	1o5	8o	1o4	1o5	8o	1o4	1o5	8o
42	96	115	8o	wurde übel											
45	6o	13o	9o	76	135	9o	8o	13o	95	84	13o	95	8o	13o	95
47	76	12o	75	8o	115	7o	8o	12o	7o	8o	12o	7o			
49	68	1o5	6o	96	115	75	8o	115	8o	84	11o	8o	84	11o	8o
52	64	11o	9o	76	115	95	72	12o	9o	8o	13o	9o	76	13o	9o
53	8o	125	75												
55	64	14o	1oo	8o	13o	1o5	84	14o	1o5	84	125	1oo	84	125	1oo
57	76	13o	9o	8o	14o	1oo	8o	13o	95	8o	13o	95			
61	96	12o	95	12o	11o	88	116	12o	1oo	116	12o	95	116	12o	95
62	72	13o	8o	96	12o	7o	96	12o	7o	96	12o	8o	1o4	115	8o
65	6o	135	95	76	125	9o	84	125	9o	88	125	85			
7o	56	125	8o	64	125	9o	64	125	9o	68	13o	9o	68	13o	95
72	72	125	95	88	13o	8o	88	12o	9o						
78	6o	13o	8o	1oo	12o	7o	1oo	12o	8o	1o4	12o	85			
XX	72	125	8o	96	12o	9o	1oo	12o	9o	96	12o	9o	1oo	12o	9o
2o	7o	12o	9o	96	115	9o	1oo	12o	9o	94	12o	9o			

Tab. A4: Einzelergebnisse des Schellong-Tests bei der Placebogruppe am Versuchstag 0 (VTO)

Pat.	LIEGEN			STEHEN 0 MIN			1 MIN			2 MIN			3 MIN		
			PR			PR			PR			PR			PR
Nr.	PULS	SYST.	/DIAST.	PULS	SYST.	/DIAST	PULS	SYST.	/DIAST	PULS	SYST.	/DIAST	PULS	SYST.	/DIAST.
2	76	115	80	96	110	95	92	115	90	92	120	95	96	120	90
5	100	180	110	108	160	120	96	165	110	104	150	110	104	160	110
6	64	100	65	104	90	70	88	105	80	80	110	80			
14	80	105	75	92	110	80	92	110	90	92	115	90	92	115	90
17	76	130	90	104	110	95	100	115	95	100	115	95	100	115	95
18	80	100	60				120	80	70	116	90	75	108	95	70
25	92	140	95	120	115	90	108	130	95	104	125	90	108	125	90
28	76	140	90	108	135	95	108	135	95	108	125	95	108	125	95
29	60	95	70	80	90	80	84	100	85	84	100	85			
30	80	110	70	96	120	80	92	110	80	92	110	80			
33	56	120	70	64	115	80	80	115	85	76	120	90	80	115	85
34	76	105	65	116	85	70	120	100	80	116	105	80	120	100	80
40	72	120	80	88	110	90	84	115	85	88	115	85	84	115	85
42	78	115	85	100	120	80	76	120	80						
45	96	130	80	128	115	90	120	130	100	128	130	100			
47	72	120	80	96	115	65	100	115	85	100	120	85	100	120	80
49	68	105	70	84	115	80	92	110	85	84	115	85			
52	60	125	80	68	125	90	68	130	100	68	125	95			
53	84	115	85	92	105	90	100	110	85	100	110	90			
55	64	130	95	76	130	95	80	130	100	76	130	100			
58	76	140	100	80	130	90	88	125	95	84	120	90	84	120	90
61	108	110	75	140	125	85	136	110	85	240	110	85			
62	100	115	80	76	140	90	104	130	90	104	130	90	104	130	90
65	56	125	85	68	125	95	80	120	85	80	120	85			
70	60	120	80	80	135	80	88	115	75	100	105	80	96	105	80
73	96	150	105	120	140	105	120	145	105	120	140	100			
79	64	130	75	88	120	70	100	110	80	100	125	80	100	120	85
$\tilde{x}$	76	120	80	94	117.5	90	92	115	85	100	120	90	100	120	90
$\bar{x}$ 20	74	120	80	94	115	87,5	92	115	85	92	120	87,5			

Tab. A5: Einzelergebnisse des Schellong-Tests bei der Placebo-Gruppe am Versuchstag 14 (VT 14)

Pat. Nr.	LIEGEN PR			STEHEN 0 MIN PR			1 MIN PR			2 MIN PR			3 MIN PR		
	PULS	SYST.	/DIAST.	PULS	SYST.	/DIAST.	PULS	SYST.	/DIAST.	PULS	SYST.	/DIAST.	PULS	SYST.	/DIAST.
2	68	115	80	104	110	80	96	125	90	96	125	90	96	125	90
5	120	200	100	120	200	100	124	210	110						
6	72	105	70	100	90	60	92	95	70	88	100	70	88	105	75
14	72	120	85	88	110	90	88	115	95	88	115	95	88	115	95
17	92	120	80	120	95	80	124	105	85	124	110	90	120	110	90
18	60	100	65	120	90	60	120	95	70	124	100	75	124	95	75
25	88	130	80	108	120	85	104	120	85	104	120	85	104	120	85
26	72	135	85	100	115	95	108	125	95	96	130	90	112	125	90
29	68	105	70	84	95	75	92	100	70	100	95	75	92	95	75
30	80	115	70	96	130	80	92	125	90	92	120	90	96	120	90
33	68	125	80	68	120	85	64	120	80	60	120	80	60	120	80
34	80	120	75	92	110	80	92	120	80	92	125	85	96	120	80
40	68	120	80	84	110	80	92	105	85	92	110	85	90	110	85
42	68	110	85	88	110	80	80	110	80	84	115	85			
45	84	105	80	116	110	90	112	120	95	112	120	95	112	120	95
47	64	115	70	72	110	80	80	115	85	84	110	85	84	115	80
49	64	110	80	84	105	80	84	110	80	84	110	80			
52	72	125	80	64	130	90	64	125	90	60	125	90			
53	76	120	95	100	110	95	100	115	95	96	115	90			
55	76	140	100	84	130	100	84	130	100	84	130	100			
58	76	130	100	84	125	80	80	120	85	80	120	85			
61	80	120	100	140	130	90	144	110	90	144	110	90			
62	100	125	90				72	135	90	88	130	80	88	130	85
65	64	135	95	68	140	100	80	125	95	84	120	100	88	120	100
70	72	130	90	96	125	85	100	120	90						
72	96	135	100	112	130	110	112	140	110	112	140	110			
79	72	145	90	108	140	80	100	140	80	104	130	80	100	125	85
XX	72	120	80	96	112,5	82,5	92	120	90	92	120	85	96	120	85
20	72	120	80	90	112,5	80	92	120	85	92	120	87,5			

Tab. A6: Einzelergebnisse des Schellong-Tests bei der Placebo-Gruppe am Versuchstag 28 (VT 28)

Pat. Nr.	Benton			Form	Einzelfehl			D 2			GZ			GZ - F			F %			BL GES. SCORE			URT
	o	14	28		o	14	28	o	14	28	o	14	28	o	14	28	o	14	28	o	14	28	
1	5	1o	6	1 3 2	6	o	4	365	529	57o	358	519	565	1.92	1.89	o.88	47	22	13	2			
4	1o	5	8	2 1 3	o	5	4	596	642	669	566	624	655	5.o3	2.8o	2.o9	71	41	34	2			
7	7	7	6	3 2 1	4	4	4	354	5oo	582	343	489	563	3.11	2.2o	3.26	76	12	3o	2			
9	9	8	8	2 3 1	1	5	4	424	542	498	416	452	495	1.89	o.	o.6o	34	22	22	3			
1o	8	7	8	3 2 1	2	4	3	5o8	536	647	5o7	531	644	o.2o	o.93	o.46	36	5	o	2			
11	9	7	8	2 1 3	1	4	2	423	524	559	4o9	513	545	3.31	2.1o	2.5o	14	4	4	3			
12	5	4	6	1 3 2	9	1o	6	335	4o3	467	299	374	46o	1o.75	7.2o	1.5o	33	23	29	3			
16	7	5	3	1 3 2	6	6	11	264	316	314	262	229	3o7	o.76	5.38	2.23	21	17	18	3			
2o	9	5	6	3 1 2	1	5	4	274	371	435	264	367	433	3.65	1.o8	o.46	43	7	3	3			
21	8	8	6	2 1 3	3	2	6	374	482	5o5	374	471	5o2	o.	2.28	o.59	27	1	o	2			
26	9	9	8	1 3 2	1	1	2	322	381	466	3o5	373	451	5.28	2.1o	3.22	24	1o	4	2			
27	5	4	7	1 3 2	8	7	4	312	343	379	3o5	334	374	2.24	2.62	1.32	26	7	6	4			
31	6	8	9	1 2 3	4	2	1	4o5	471	514	4o3	47o	514	o.49	o.21	o.	22	1	1	3			
32	1o	9	9	2 1 3	o	1	1	286	343	413	285	338	4o7	o.35	1.46	1.45	6o	33	19	3			
39	1o	8	1o	2 3 1	o	2	o	34o	532	378	331	339	367	2.65	3.69	2.91	84	12o	65	3			
41	7	7	5	1 2 3	5	3	5	373	416	438	359	4o2	428	3.49	3.39	2.28	29	6	2	3			
43	2	3	4	2 3 1	12	14	14	265	366	298	255	34o	29o	3.77	7.1o	2.68	1o9	121	116	3			
46	8	9	8	1 2 3	2	1	2	334	4oo	433	332	399	433	o.6o	o.25	o.	1	o	o	3			
48	8	7	8	1 2 3	3	3	2	429	559	572	429	558	572	o.	o.18	o.	38	16	15	3			
54	9	9	1o	3 1 2	2	1	o	466	563	499	457	546	583	1.93	3.o2	2.67	27	9	7	2			
56	8	7	7	1 2 3	2	3	4	397	423	462	392	419	458	1.26	o.95	o.87	47	16	4	3			
57	6	8	6	3 2 1	7	2	6	362	49o	536	356	452	519	1.66	7.76	3.17	14	15	14	2			
6o	1o	8	9	1 3 2	o	2	2	573	649	653	563	643	649	1.75	o.92	o.61	15	5	3	2			
66	9	5	5	3 2 1	1	7	8	287	364	3o9	283	354	298	1.39	2.75	3.56	95	135	76	4			
69	8	9	1o	3 1 2	3	3	o	456	519	552	411	489	535	9.87	5.78	3.o8	29	9	6	2			
72	3	6	3	1 2 3	12	6	1o	3o4	34o	366	244	3o4	31o	19.24	1o.59	15.3o	31	23	15	3			
74	7	6	8	3 2 1	3	4	3	572	534	572	551	521	557	4.58	2.43	2.62	6	13	12	3			
75	1o	9	1o	2 3 1	o	1	o	343	387	377	339	383	373	1.17	1.o4	1.o6	1o	15	8	3			
77	1o	8	9	1 3 2	o	4	1	4o1	468	489	377	458	486	5.99	2.14	o.61	18	15	8	3			
8o	9	6	7	3 2 1	2	6	4	417	493	543	4o3	488	536	3.36	1.o1	1.29	6	2	o	2			
82	4	5	7	1 2 3	8	6	3	4o7	49o	513	368	468	491	9.58	4.49	4.29	28	4	4	2			
	235	216	231		1o8	124	12o	1196	1414	1o61	5118	1154	1364	7148	1oo		11.27	89.74	67.56	1121	715	53o	
																				36,16	23,o6	17,1o	
																				26,63	35,41	25,62	
																				7o9,o1	1254,oo	656,42	

Tab. A7: Einzelergebnisse von Benton-Test, d_2-Test und Beschwerdenliste bei der Verum-Gruppe

Pat. Nr.	Benton 0	Benton 14	Benton 28	Form	Einzelfehl 0	Einzelfehl 14	Einzelfehl 28	D 2 GZ 0	D 2 GZ 14	D 2 GZ 28	GZ - F 0	GZ - F 14	GZ - F 28	F % 0	F % 14	F % 28	BL GES.-SCORE 0	BL GES.-SCORE 14	BL GES.-SCORE 28	URT
2	[illegible]	8	6	[illegible]	2	2	2	444	428	432	349	393	413	21.40	8.18	4.40	29	45	54	3
[illegible]	2	4	3	3 2 1	12	9	11	281	395	443	267	391	410	4.98	1.01	7.45	12	5	7	4
[illegible]	7	6	6	1 3 2	3	5	4	443	440	546	422	416	52[illegible]	4.74	5.45	3.30	17	20	10	3
14	5	6	6	3 2 1	6	4	6	503	600	546	357	457	431	29.03	23.83	21.06	18	11	11	3
17	5	9	7	3 2 1	3	1	4	391	425	495	364	404	477	6.91	4.94	3.64	56	43	15	2
1	[illegible]	9	8	1 2 3	4	2	2	323	392	456	311	392	448	3.72	0.	1.75	3	4	2	2
[illegible]	[illegible]	7	6	1 3 2	6	3	4	222	371	418	208	361	409	6.31	2.70	2.15	15	2	5	2
24	7	7	5	2 1 3	5	4	7	408	522	527	397	519	527	2.70	0.57	0.	21	2	0	3
[illegible]	[illegible]	8	6	1 2 3	2	2	5	588	542	596	464	526	560	21.09	2.95	2.68	43	25	9	3
[illegible]	[illegible]	6	5	3 2 1	[illegible]	6	7	451	491	548	435	477	535	3.55	2.65	2.37	25	18	7	3
[illegible]	7	6	10	3 1 2	3	5	0	408	486	575	395	463	555	3.19	4.73	3.48	21	15	6	2
[illegible]	7	8	7	1 3 2	3	2	3	324	402	453	317	398	447	2.16	0.98	1.32	20	9	6	3
[illegible]	[illegible]	8	7	2 3 1	1	3	3	365	457	503	361	445	498	1.09	2.62	0.99	27	0	0	2
42	[illegible]	7	7	1 2 3	3	3	4	427	491	528	398	472	513	6.77	3.87	2.84	73	60	75	3
[illegible]	[illegible]	6	5	1 2 3	[illegible]	5	[illegible]	262	318	428	235	301	379	10.31	5.35	11.45	12	0	5	4
[illegible]	10	9	10	3 2 1	0	2	0	317	409	439	317	407	435	0.	0.49	0.91	15	2	1	3
[illegible]	3	6	4	3 2 1	11	5	11	385	419	472	344	398	443	10.65	5.01	6.14	56	102	76	3
[illegible]	[illegible]	8	6	1 2 3	2	2	4	340	419	460	311	385	440	8.53	8.11	4.35	18	7	5	3
[illegible]	4	3	3	2 3 1	6	7	7	308	400	454	288	387	442	6.49	3.25	2.64	47	24	13	3
[illegible]	2	2	6	3 2 1	12	14	7	206	253	295	205	246	292	0.49	2.77	1.02	30	14	30	3
[illegible]	4	7	5	2 1 3	9	5	5	266	316	379	254	308	362	4.51	2.53	4.49	38	29	24	4
61	6	4	6	1 2 3	6	10	5	522	573	613	489	543	589	6.32	5.24	3.92	91	95	81	3
62	[illegible]	10	7	3 1 2	3	0	3	362	393	462	354	388	452	2.21	1.27	2.16	32	31	9	2
[illegible]	[illegible]	8	9	3 2 1	[illegible]	4	1	405	488	496	396	485	491	2.22	0.61	1.01	23	6	2	2
[illegible]	[illegible]	7	8	1 3 2	6	6	2	468	547	631	455	538	625	2.78	1.65	0.79	22	2	1	3
[illegible]	[illegible]	8	9	2 2 3	2	4	1	416	553	548	396	534	533	4.81	3.44	2.74	33	0	1	3
[illegible]	8	8	[illegible]	3 2 1	3	2	2	427	510	549	409	487	596	4.22	4.51	2.37	8	4	4	3
	176	185	177		130	117	118	10262	12040	13292	9498	11521	12850	181.18	108.91	101.42	805	575	459	
																			29,81	21,29 17,00
																			20,22	27,15 24,49
																			409,00	731,14 600,00

Tab. A8: Einzelergebnisse von Benton-Test, d_2-Test und Beschwerdenliste bei der Placebo-Gruppe

Pat. Nr.	Grundrhyth.			Ausprägung			Frequenz (Hz)											
							o		14		28		- Band			- Mittel		
	o	14	28	o	14	28	von	bis	von	bis	von	bis	o	14	28	o	14	28
1	1	1	1	3	4	4	8	12	9	1o	8	9	4.	1.	1.	1o.o	9.5	8.5
4	1	1	1	4	4	4	9	1o	11	12	1o	11	1.	1.	1.	9.5	11.5	1o.5
7	1	1	1	2	4	2	11	13	9	11	11	12	2.	2.	1.	12.o	1o.o	11.5
9	1	1	1	4	4	4	1o	11	1o	11	9	9	1.	1.	o.	1o.5	1o.5	9.o
11	1	1	1	4	5	4	1o	11	11	12	1o	11	1.	1.	1.	1o.5	11.5	1o.5
12	1	1	1	4	4	4	1o	11	8	9	9	11	1.	1.	2.	1o.5	8.5	1o.o
16	1	1	1	2	4	4	11	13	1o	11	o	o	2.	1.		12.o	1o.5	-1.o
2o	1	1	1	4	4	4	1o	1o	11	12	1o	11	o.	1.	1.	1o.o	11.5	1o.5
21	1	1	1	2	2	1	9	1o	9	1o	8	13	1.	1.	5.	9.5	9.5	1o.5
26	1	1	1	4	4	4	1o	11	1o	1o	9	11	1.	o.	2.	1o.5	1o.o	1o.o
27	1	1	3	4	2	2	11	12	9	11	6	9	1.	2.	3.	11.5	1o.o	7.5
31	1	1	1	2	4	4	8	1o	9	11	1o	11	2.	2.	1.	9.o	1o.o	1o.5
32	1	1	1	4	4	4	9	11	9	11	9	1o	2.	2.	1.	1o.o	1o.o	9.5
39	1	1	1	4	4	4	8	9	9	1o	9	1o	1.	1.	1.	8.5	9.5	9.5
41	1	1	1	4	4	4	1o	11	9	11	1o	11	1.	2.	1.	1o.5	1o.o	1o.5
43	1	1	1	2	4	4	8	11	9	1o	8	11	3.	1.	3.	9.5	9.5	9.5
46	1	1	1	4	4	4	9	11	1o	11	1o	11	2.	1.	1.	1o.o	1o.5	1o.5
48	1	1	1	4	4	4	1o	11	1o	11	9	11	1.	1.	2.	1o.5	1o.5	1o.o
54	1	1	1	1	4	2	9	11	1o	11	11	13	2.	1.	2.	1o.o	1o.5	12.o
56	1	1	1	4	4	4	1o	11	1o	11	1o	11	1.	1.	1.	1o.5	1o.5	1o.5
57	1	1	1	4	4	4	9	1o	1o	11	9	1o	1.	1.	1.	9.5	1o.5	9.5
6o	1	1	1	4	4	4	1o	12	11	12	1o	11	2.	1.	1.	11.o	11.5	1o.5
66	1	1	1	4	4	4	9	1o	9	11	9	1o	1.	2.	1.	9.5	1o.o	9.5
69	1	1	1	4	4	4	9	1o	1o	11	1o	11	1.	1.	1.	9.5	1o.5	1o.5
72	1	1	1	4	4	4	9	11	9	1o	1o	11	2.	1.	1.	1o.o	9.5	1o.5
74	1	1	1	4	4	4	11	12	1o	11	11	12	1.	1.	1.	11.5	1o.5	11.5
75	1	1	3	2	2	2	7	8	7	8	6	8	1.	1.	2.	7.5	7.5	7.o
77	1	1	1	4	4	4	8	9	9	1o	9	1o	1.	1.	1.	8.5	9.5	9.5
8o	1	1	1	4	4	4	8	1o	1o	11	9	1o	2.	1.	1.	9.o	1o.5	9.5
82	1	1	1	4	4	4	8	9	9	1o	1o	11	1.	1.	1.	8.5	9.5	1o.5

Tab. A9: Einzeluntersuchungswerte der EEG-Ableitung bei der Verum-Gruppe

Pat. Nr.	Grundrhyth.			Ausprägung			Frequenz (Hz)						Placebo					
							o		14		28		-Band			- Mittel		
	o	14	28	o	14	28	von	bis	von	bis	von	bis	o.	14.	28.	o.	14.	28.
2	1	2	2	2	2	2	8	1o	13	18	14	2o	2.	5.	6.	9.o	15.5	17.o
5	1	1	1	4	2	4	o	o	9	1o	11	12	o.	1.	1.	o.o	9.5	11.5
6	1	1	1	4	4	4	o	o	11	12	1o	11	o.	1.	1.	o.o	11.5	1o.5
14	1	1	1	4	4	4	1o	12	1o	11	9	1o	2.	1.	1.	11.o	1o.5	9.5
17	1	1	1	4	4	4	1o	11	11	12	1o	11	1.	1.	1.	1o.5	11.5	1o.5
18	1	1	1	2	4	2	[illegible]	9	9	9	8	9	1.	o.	1.	8.5	9.o	8.5
25	1	1	1	2	4	4	[illegible]	9	11	12	1o	11	1.	1.	1.	8.5	11.5	1o.5
28	1	1	1	4	4	4	8	9	9	1o	8	1o	1.	1.	2.	8.5	9.5	9.o
29	1	1	1	4	4	4	11	12	11	12	11	12	1.	1.	1.	11.5	11.5	11.5
3o	1	1	1	4	4	2	[illegible]	1o	1o	12	1o	13	1.	2.	3.	9.5	11.o	11.5
33	1	1	1	4	4	4	o	o	1o	11	9	13	o.	1.	4.	o.o	1o.5	11.o
34	1	1	1	4	4	4	o	o	9	11	8	9	o.	2.	1.	o.o	1o.o	8.5
4o	1	1	1	4	4	4	o	o	7	11	[illegible]	12	o.	4.	4.	o.o	9.o	1o.o
42	1	1	1	4	4	4	11	12	1o	11	1o	11	1.	1.	1.	11.5	1o.5	1o.5
45	1	1	1	2	2	2	6	8	8	1o	8	13	2.	2.	5.	7.o	9.o	1o.5
47	1	1	1	4	4	4	9	1o	8	11	9	11	1.	3.	2.	9.5	9.5	1o.o
49	1	1	1	4	4	4	8	9	9	1o	8	9	1.	1.	1.	8.5	9.5	[illegible]
52	1	1	1	4	4	4	9	1o	8	9	1o	11	1.	1.	1.	9.5	8.5	1o.5
53	1	1	1	4	4	4	9	1o	1o	11	11	12	1.	1.	1.	9.5	1o.5	11.5
55	1	1	1	2	4	4	7	1o	1o	11	8	9	1.	1.	1.	8.5	1o.5	8.5
6o	1	1	1	2	2	4	9	11	11	13	1o	11	2.	2.	1.	1o.o	12.o	1o.5
61	1	1	1	4	4	4	11	13	1o	11	11	12	2.	1.	1.	12.o	1o.5	11.5
62	1	1	1	4	4	4	9	11	9	1o	9	1o	2.	1.	1.	1o.o	9.5	9.5
65	1	1	1	4	4	2	1o	11	8	11	8	1o	1.	1.	2.	1o.5	9.5	9.o
7o	1	1	1	4	4	4	9	1o	1o	11	8	9	1.	1.	1.	9.5	1o.5	8.5
73	1	1	1	4	4	4	[illegible]	9	9	1o	1o	11	1.	1.	1.	8.5	9.5	1o.5
79	1	1	1	4	4	4	9	1o	8	9	8	9	2.	1.	1.	9.o	8.5	8.5

Tab. A10: Einzeluntersuchungswerte der EEG-Ableitung bei der Placebo-Gruppe

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. med. F. O. Miltner und Herrn Dr. phil. H. Hüneke recht herzlich dafür danken, daß sie sich zu jeder Zeit mit hilfsbereiter Unterstützung für mich eingesetzt und mir ihren freundlichen Rat zur Verfügung gestellt haben.

LITERATURVERZEICHNIS

1	ADAMS, W. E., M.G. HADFIELD, D.P. BECKER, W. RIGBY	Funktional Alternations of traumatized Synaptosomes. Head Injuries, second Chicago symposium on neural trauma Ed. R. L. Mc Laurin Grune et Skatton, Inc New York, S. Franz., London '76
2	BALDAUF, H., K. GOHRING	Die anticholinergische Behandlung bei Schädelhirntraumen. Med. Welt 1960, Nr. 36, S. 1887 - 1889
3	BIPPUS, W.	Erfahrungen mit Akineton in der Behandlung des Parkinsonismus und einiger anderer neurologischer Syndrome Med. Klinik 41 (1959) 1880-1882
4	BÖHLER, L.	Behandlung und Begutachtung der Gehirnerschütterung Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 279, 180-187
5	BORNSTEIN, M.B.	Presence and action of acetylcholine in experimental brain trauma. J. Neurophysiol. 9 (1946) 349
6	BRUCE, D. A.	Cerebral Microcirculation Assessed by Regional Blood Flow Alterations in Damaged Brains. Head Injuries, Second Chicago Symposium on neural Trauma. Ed. R. L. McLaurin Grune et Stratton, Inc. New York, S. Franz., London 1976
7	CAIRNS, H.	Disturbences of consciousness with lesions of the brain stem and diencephalon. Brain 75, 109-146 (1952)
8	CRONHOLM, B., D. SCHALLING	Intellectual deterioration after focal brain injury Arch. Surg. 86 (1963) 670-687

9	DE COSTER, J.	Le syndrome postcommotionnel. Acta otorhinolaryngol. Belg. 28 (1974) 761-768
10	DICHGANS, J., H. KOUFEN, G. KEHRLE, M. SAUER, J. KLIESER	Systematische klinische und EEG-Verlaufsuntersuchungen nach Schädelhirntraumen bei Erwachsenen: Zum klinischen Begriff Commotio/ Contusio cerebri Fortschr. Neurol. Psychiat. 47 (1978) 144-155
11	DIEMATH, H.E.	Die Nachbehandlung Schädelhirnverletzter Wien. med. Wschr. 15 (1978) 444-446
12	DIEMATH, H.E. und H. SPATZ	Die Behandlung von Schädelhirnverletzten durch den praktischen Arzt. Wien. Med. Wschr. 126 (1976) 97-99
13	DOLINSKI, H.	Erfahrungen mit der anticholinergischen Therapie der traumatischen Hirnschädigungen. Med. Klin. 46 (1961) 1968-1969
14	DUENSING, F.	Die Elektroenzephalographie, insbesondere in ihrer Bedeutung für den Nachweis des traumatischen Hirnschadens. In: Das Hirntrauma. Stuttgart, Thieme 1965
15	ECKE, H.	Die Begutachtung der Hirnerschütterung. MMW 38 (1958) 1426-1429
16	ELIA, J.C.	The Post Concussion Syndrome. Ind. Med. Surg. 41 (1972) 23-31
17	FOLTZ, E.L., JENKNER, F.L. and WARD, A.A., Jr.	Experimental cerebral concussion. J. Neurosurg. 10 (1953) 342-352
18	FOLTZ, E.L. and SCHMIDT, R.P.	The role of the reticular formation in the coma of head injury. J. Neurosurg. 13 (1956) 145

19	FRANKE, K. und B. PAUL	Diagnostische und therapeutische Probleme nach gedecktem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) Zschr. ärztl. Fortbild. 65 (1971) 714-720
20	GERSTENBRAND, F.	Das traumatische apallische Syndrom. Springer, Wien 1967
21	GILBERT, M. M. and MARADIE, L.J.	Differential Diagnosis between Post-concussion Syndrome and Neuroses by Use of Rohrschach Content Analysis. J. Neuropsychiat. 124 (1960) 4
22	HASS, W.K.	Cerebral Blood Flow and Metabolism after Experimental Brainstem Trauma. Head Injuries. Second Chicago symposium on neural trauma. Ed. R. L. McLaurin, Grune and Stratton, Inc. N.Y., S. Franz., London 1976
23	HASSLER, R.	Die neuronalen Steuerungssysteme für Wachsein, Schlaf und Bewußtseinsvorgänge. In: Der bewußtlose Patient, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1979)
24	HEPPNER, F., G. ARGYROPOULOS u. G. LANNER	Anticholinergische Behandlung des Schädelhirntraumas- Erfahrungen zweier Jahrzehnte Mschr. Unfallheilk. 76 (1973) 341-359
25	HEPPNER, F., H.E. DIEMATH	Klinische Erfahrungen mit der anticholinergischen Behandlung des gedeckten Schädelhirntraumas. Mschr. Unfallheilk. 61 (1959) 258-265
26	JANZEN, R.	Die Behandlung der Commotio cerebri Dtsch. Med. Wschr. 51 (1960) 2229-2233

27	JENKNER, F.L.	Grundsätzliche Überlegungen zu Diagnose und Therapie bei geschlossenen Schädel-Hirn-Traumen. Wien. Klin. Wschr. 84 (1972) 537-543
28	JENKNER, F.L.	Über die anticholinergische Therapie der schweren gedeckten Schädel-Hirn-Traumen. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 286 (1957) 91-98
29	KEMMERICH, B.C.	Zur Behandlung des postkommotionellen Syndroms. Med. Mschr. 23 (1969) 464-466
30	KUBICKI, St., HAAS, J.	Elektro-Klinische Korrelationen bei Komata unterschiedlicher Genese. Act. neurol. Bd 2, Heft 2 Georg Thieme Verlag Stuttgart (Mai 1975)
31	KUBICKI, St.	Bewertung encephalographischer Bilder bei schwerden cerebralen Funktionsstörungen. Verhandlungen der Dtsch. Ges. f. Inn. Medizin, 69. Kongreß. München: J.F. Bergmann 1963
32	KUBICKI, St.	Komatiefe und EEG-Veränderungen bei Schlafmittelvergiftungen. Verh. dtsch. Ges. f. inn. Medizin 72 (1966) 222-226
33	LORENZ, R.	Wirkungen intrakranieller raumfordernder Prozesse auf den Verlauf von Blutdruck und Pulsfrequenz. Habilitationsschrift, Gießen 1971
34	MARKAU, H.	Erfahrungen mit der anticholinergischen Therapie bei posttraumatischen und postoperativen Zuständen des Gehirns. Therap. Woche 14 (1964) 95-100

35 MATUSSEK, W. — Erfahrungen bei der Behandlung von Schädeltraumen
Ärztl. Praxis 14 (1962) 1057

36 METZ, B. — Acetylcholine and experimental brain injury
J. Neuro Surg. 35 (1971) 523-528

37 MILTNER, F.O., MILTNER, U., HOLZMANN, R. — Indikationen zum Einsatz des EEG-Trendmonitoring in der Neurochirurgischen Intensivüberwachung
Fritz Schwarzer GmbH
München 1979

38 NEHLIL, J., AGATHON, M. GREIF, J.L., DELEGRANGE, G., RONEEPIERR, J.P. — Contribution à l'étude comparative des tests psychométriques de déterioration et de tracées EEG ;
Rev. neurol. 112 (1965) 293-296

39 OMMAYA Ak, HIRSCH AE, FLAMM E., et al. — Cerebral concussion in the monkey: An experimental model.
Science 153 (1966) 211-212

40 OVERGAARD, J., TWEED, W.A. — Cerebral circulation after head injury: Cerebral blood flow and its regulation after closed head injury with emphasis on clinical correlations.
J. Neurosurg, in press

41 PLUM, F., POSNER, J.B. — Diagnosis of stupor and coma.
Philadelphia F.A. Davis Co. 1972

42 POHL, Ö. und HAITS, G. — Über eine eigenartige Form der posttraumatischen Konfabulosen.
Psychiat. Neurol. Basel 151 (1966) 291-302

43 RENTZSCH, G. — Zur Frage der Konzentrationsfähigkeit bei hirnorganisch Erkrankten und Patienten mit neurotischen Störungen im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen
Psychiat. Neurol. med. Psychol., Leipzig 23 (1971) 484-493

44	REID, S. E., TARKINGTON J., EPSTEIN, H., O'DEA, T.	Brain tolerance to impact in football. Surg. Gynecol. Obstet. 133 (1971) 929-935
45	ROSNER, S.	The Diagnosis and Treatment of Cerebral Concussion Int. Surg. 47 (1967) 371-376
46	SCHERZER, E.	Wert der Elektroencephalographie beim Schädelhirntrauma. Wien. Klin. Wschr. 77 (1965) 543-547
47	SCHIRMER, M.	Das Schädel-Hirn-Trauma 1. Grades Z. Allgemeinmed. 49 (1943) 1341-1343
48	SCHULZ, H.	Die gestufte Schädigung des Wachsystems als ein pathophysiologischer Mechanismus der Wirkungsweise zerebraler Noxen. Psychiat. Neurol. med. Psychol. Leipzig 23(1971) 449-466
49	SCIARETTA, G., ERCULIANI, P.	Bioengineering Research Group Verona: Introduction to EEG Spectral Analysis. From the 2nd Theoreticpractical Course on: Evoked Potentials and EEG Quantitative Analysis, Turin Oct. 27,28,29 (1977)
50	STEINMANN, H.W., TONNIS, W.	Elektroencephalographische Längsschnittuntersuchungen bei frischen gedeckten Hirschädigungen. Zbl. Neurochir. 11 (1951) 65-72
51	STEINMANN, H.W., TONNIS, W.	Das EEG bei frischen gedeckten Hirnschädigungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 165 (1951) 22
52	THEISINGER, W., KRUEGER, P.	Zur Differentialdiagnose und Behandlung der Commotio cerebri und Contusio Capitis Mschr. Unfallheilk. 77 (1974) 218-230

53	TÖNNIS, W., F. LOEW	Einteilung der gedeckten Hirnschädigungen Ärztl. Praxis 5 (1953) 13-14
54	UNTERHARNSCHEIDT, F.	Die gedeckten Schäden des Gehirns. In: Monograph. aus dem Gesamtgebiete der Neurol. und Psych. 103, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1963)
55	UNTERHARNSCHEIDT, F., SELNER, K.	Closed brain injuries: Mechanics and pathomorphology, in: Caveness W.F., Walker A.E. (eds.): Head Injury Conference Proceedings. Philadelphia, J.B. Lippincote 321-341 (1966)
56	UNTERHARNSCHEIDT, F., HIGGINS, L.S.	Neuropathologic effects of translational and rotational acceleration of the head in animal experiments, in Walker A.E. Caveness, W.F., Critichley M (eds.): The Late Effects of Head Injury. Springfield, III: Charles C. Thomas, 1969, 158-167
57	VEIKOBORSKY, J.	Der Benton-Test in der klinischen Praxis Diagnostika 10 (1964) 91-102
58	WALKER, A.E.	Mechanisms of cerebral trauma and the impairment of consciousness, in: Youmans J. (ed.): Neurological Surgery, Vol. II. Philadelphia, W.B. Saunders, 1973, 936-949
59	WARD, A.A. Jr.	The physiology of concussion. Clin. Neurosurg. 12 (1964) 95-111
60	WARD, A.A. Jr.	Physiologic basis of concussion. J. Neurosurg. 15 (1958) 129-134
61	WARD, A.A. Jr.	J. Neurosurg. 7 (1950) 398-402

62	WARD, J.W., CLARK, S.L.	The electroencephalogramm in experimental concussion and related conditions. J. Neurophysiol. 11 (1948) 59-74
63	WESSELY, P.	Commotio cerebri und Kopfschmerz MMW 119 (1977) 461-463
64	WILLIAMS, D. and DENNIE-BROWN, D.	Cerebral electrical changes in experimental concussion. Brain 64 (1941) 223-238

LEBENSLAUF

Ich wurde am 20. März 1954 als zweites von später insgesamt sechs Kindern in Wesel geboren. Noch 1954 zogen meine Eltern: Dipl.-Ing. Rudolf Vogt und Angelika Vogt, geb. Rolf, nach Gelsenkirchen-Buer. Dort schickten sie mich 1960 erst zur Volksschule und 1964 zum Max-Planck-Gymnasium, wo man mir im Mai 1972 in einem Reifezeugnis gute Leistungen bescheinigte; allerdings reichten diese für eine Zulassung zum Medizinstudium nicht aus. Bei der Bundeswehr wurde ich als untauglich ausgemustert. Nach zwei Semestern Wartestudiums in Bonn ging ich nach Lüttich, Belgien, wo ich von Oktober 1973 bis Oktober 1975 die vorklinischen Studien absolvierte. Im November 1975 bekam ich in Würzburg einen Studienplatz, auf dem ich im März 1976 die Ärztliche Vorprüfung und im April 1980 den letzten Teil der Ärztlichen Prüfung bestand.

Werner Vogt

Druckerei A. Staudenraus Würzburg